

(19)



JAPANESE PATENT OFFICE

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number: **06263733 A**(43) Date of publication of application: **20.09.94**

(51) Int. Cl.

C07D211/32
A61K 31/445
A61K 31/445
C07D211/30
C07D401/06
/(C07D401/06 , C07D211:00 ,
C07D233:00)

(21) Application number: **06001584**(22) Date of filing: **12.01.94**(30) Priority: **14.01.93 JP 05 5194**(71) Applicant: **SANKYO CO LTD**

(72) Inventor: **NARUTO SHUNJI**
SUGANO YUICHI
MATSUI YOSHIKI

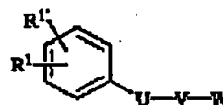
(54) **BENZENE DERIVATIVE**

COPYRIGHT: (C)1994,JPO&Japio

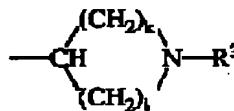
(57) Abstract:

PURPOSE: To obtain a new benzene derivative having strong acetylcholine esterase-inhibitory activity and useful as an improving agent for senile dementia of Alzheimer.

CONSTITUTION: The compound of formula I [R^1 is H, substituent selected from substituent group A optionally having 1-3 of substituents selected from substituent group A, or aryl, aralkyl, arylamino, heterocyclic or heterocycloalkyl, etc., substituent group A consists of alkyl, cycloalkyl, aryl, heterocyclic, aralkyl, halogen, NH_2 , alkylamino, arylamino, NO_2 , CN, sulfonyl, alkoxy, etc.; $R^{1'}$ is H or together with R^1 forms dihydrofuran ring fused with benzene ring; U is CO or $CH(OR^2)$ (R^2 is H or OH protecting group); V is $(CH=CH)_m$, $(CH)_n$ [(m) is 0-2; (n) is 0-7]; W is N-containing heterocyclic ring and is bound to V through the N in the ring or group of formula II [(k) and (l) are each 1-4; R^3 is aryl, aralkyl, etc., optionally having substituent, etc.], e.g. 4-[3-(N-benzylpiperidyl-4-yl)propenoyl]biphenyl.



I



II

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平6-263733

(43) 公開日 平成6年(1994)9月20日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 211/32		9165-4C		
A 6 1 K 31/445	A A M	7431-4C		
	A E D	7431-4C		
C 0 7 D 211/30		9165-4C		
401/06	2 3 3	7602-4C		

審査請求 未請求 発明の数 2 O L (全 23 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願平6-1564

(22) 出願日 平成6年(1994)1月12日

(31) 優先権主張番号 特願平5-5194

(32) 優先日 平5(1993)1月14日

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000001856

三共株式会社

東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号

(72) 発明者 成戸 俊二

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72) 発明者 菅野 祐一

東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(72) 発明者 松井 嘉樹

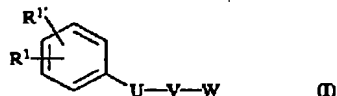
東京都品川区広町1丁目2番58号 三共株式会社内

(74) 代理人 弁理士 大野 彰夫 (外2名)

(54) 【発明の名称】 ベンゼン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】一般式 (I) で表わされるベンゼン誘導体及びその塩。



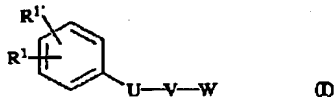
〔式中、 R^1 は (置換) 低級アルキル基、シクロアルキル基、(置換) アラルキル基、(置換) アリール基、(置換) 複素環基、(置換) アリールオキシ基、低級アルコキシ基、 NO_2 、 CN 等； $\text{R}^{1'}$ は水素原子、又 R^1 と共にベンゼン環に融合するジヒドロフラン環； U は $-\text{CO}-$ 、 $-\text{CH}(\text{OR}^2)-$ ； R^2 は水素原子、水酸基の保護基； V は直結、アルケニレン基、アルキレン基； W は $\text{N}-$ は置換含窒素複素環基、(置換) アミノ基；を示す]

〔効果〕上記化合物 (I) は、アセチルコリンエステラーゼに対して強い阻害活性を示し、アルツハイマー型老人性痴呆症の改善治療剤として有用である。

【特許請求の範囲】

【請求項1】一般式

【化1】



〔式中、R¹ は水素原子；下記置換基群Aより選択された基；下記置換基群Aより選択された1乃至3個の置換基を同一又は異なって有してもよいアリール基；下記置換基群Aより選択された1乃至3個の置換基を同一又は異なって有してもよいアラルキル基；下記置換基群Aより選択された1乃至3個の置換基を同一又は異なって有してもよいアリールアミノ基；下記置換基群Aより選択された1乃至3個の置換基を同一又は異なって有してもよいアリールアミノアルキル基；下記置換基群Aより選択された1乃至3個の置換基を同一又は異なって有してもよい複素環基；下記置換基群Aより選択された1乃至3個の置換基を同一又は異なって有してもよい複素環アルキル基；下記置換基群Aより選択された1乃至3個の置換基を同一又は異なって有してもよい複素環アミノアルキル基を示し、

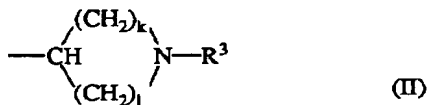
R^{1'} は水素原子を示し、またはR¹ とR^{1'} とは共同してそれらが結合するベンゼン環に融合するジヒドロフラン環を形成し、

Uは一般式-CO-又は-CH(OR²)-で表わされる基（式中、R² は水素原子又は水酸基の保護基を示す。）を示し、

Vは、一般式-(CH=CH)_m-又は-(CH₂)_n-で表される基（式中、mは、0乃至2を示し、nは、0乃至7の整数を示す。但し、m及びnが同時に0であることはない。）を示し、

Wは環内窒素原子上にVと結合点を有する含窒素複素環基；一般式

【化2】



で表わされる基；一般式（II）において、環アルキレン基と窒素原子により6員環を形成するとき、該6員環中のエチレン基と1乃至2個のベンゼン環が縮合してなる基；又は一般式：-NR⁴R⁵で表される基（式中、k及びlは同一又は異なって1乃至4を示し、R³、R⁴及びR⁵は同一又は異なって水素原子；下記置換基群Aより選択される基；下記置換基群Aより選択された1乃至3個の置換基を同一又は異なって有してもよいアリール基；下記置換基群Aより選択された1乃至3個の置換基を同一又は異なって有してもよいアリールカルボニル基；下記置換基群Aより選択された置換基を同一又は異なって1乃至3個有してもよいアラルキル基；下記置

換基群Aより選択された置換基を同一又は異なって1乃至3個有してもよい複素環基を示す。）を示す。

【置換基群A】低級アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；複素環基；アラルキル基；ハロゲン原子；アミノ基；低級アルキルアミノ基；アリールアミノ基；アミノ低級アルキル基；低級アルキルアミノアルキル基；ニトロ基；シアノ基；スルフォニル基；低級アルキルスルフォニル基；ハロゲンアルキルスルフォニル基；低級アルカノイル基；アリールカルボニル基；アリールアルカノイル基；低級アルコキシ基；低級アルコキシカルボニル基；低級アルコキシアルキル基；ハロゲン低級アルキル基。〕で表わされる化合物及びその塩。

【請求項2】請求項1に記載の化合物又はその塩を有効成分とするアセチルコリンエステラーゼ阻害剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の目的】

【0002】

【産業上の利用分野】本発明は、優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有する新規なベンゼン誘導体、当該ベンゼン誘導体を含有するアルツハイマー型老人性痴呆症の改善治療剤に関する。

【0003】

【従来の技術】老人性痴呆症の中では、アルツハイマー型と脳血管障害性との大きな割合をしめている。アルツハイマー病は、老人斑や神経原繊維変化などの形態変化を特徴とし、又、多くの神経細胞が変性、或いは、その機能が低下していることが報告されている。中でもアセチルコリン神経系の変性や機能低下はよく研究され、記憶学習能力の低下の原因と考えられている。そこで、アルツハイマー型痴呆症を改善する薬物の開発に当たっては、低下したアセチルコリン神経系の機能を活性化することが一つの方法であることは容易に考えられる。その方法には、1). アセチルコリン前駆物質の投与、2). アセチルコリン分解酵素であるアセチルコリンエステラーゼの阻害剤の投与、3). アセチルコリン受容体を直接刺激するレセプターアゴニストの投与、などがある。その中で、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤は実際に、アルツハイマー病治療への臨床検討が行なわれている。

【0004】

【発明が解決しようとする課題】本発明の課題はアルツハイマー型老人性痴呆症の薬物による改善を目的とした低薬量で有効性を示し、かつ副作用のないアセチルコリンエステラーゼ阻害剤を開発することである。

【0005】

【発明の構成】

【0006】

【課題を解決するための手段】上記課題を解決するために、本発明者らは、アセチルコリンエステラーゼ阻害作

4

アリールカルボニル基；下記置換基群Aより選択された置換基を同一又は異なって1乃至3個有してもよいアラールキル基；下記置換基群Aより選択された置換基を同一又は異なって1乃至3個有してもよい複素環基を示す。)を示す。

【 0 0 1 1 】 【置換基群A】 低級アルキル基；シクロアルキル基；アリール基；複素環基；アラルキル基；ハロゲン原子；アミノ基；低級アルキルアミノ基；アリールアミノ基；アミノ低級アルキル基；低級アルキルアミノアルキル基；ニトロ基；シアノ基；スルフォニル基；低級アルキルスルフォニル基；ハロゲノアルキルスルフォニル基；低級アルカノイル基；アリールカルボニル基；アリールアルカノイル基；低級アルコキシ基；低級アルコシカルボニル基；低級アルコキシアルキル基；ハロゲノ低級アルキル基。】で表わされる新規な化合物及びその塩を提供することにある。

10

【0012】(2) 本発明はまた上記(1)式を有するベンゼン誘導体を有効成分とするアセチルコリンエステラーゼ阻害剤を提供することにある。以下に、本発明を詳しく説明する。 R^1 、 R^3 、 R^4 及び R^5 の定義における「下記置換基群Aより選択された1乃至3個の置換基を同一又は異なって有するアリール基」及び置換基群Aの定義における「アリール基」の「アリール基」とは、例えば、フェニル、インデニル、ナフチル、フェナンスレニル、アントラセニルのような、 C_6 - C_{14} アリール基を挙げることができ、好適には、 C_6 - C_{10} アリール基であり得、更に好適には、フェニル基である。



30

[illegible]

40



50

5

ルヘキシル、3-ナフチルヘキシル、4-ナフチルヘキシル、5-ナフチルヘキシル、6-ナフチルヘキシルを挙げることができ、好適には、 $C_1 - C_6$ のアルキル基が $C_6 - C_{10}$ アリール基に結合したアラルキル基であり得、更に好適には、ベンジル、2-フェニルエチル、3-プロピルフェニル、4-ブチルフェニル基であり、更に好適には、ベンジル基である。

【0014】 R^1 の定義における「下記置換基群Aより選択された1乃至3個の置換基を同一又は異なって有する複素環基；下記置換基群Aより選択された1乃至3個の置換基を同一又は異なって有する複素環アルキル基；下記置換基群Aより選択された1乃至3個の置換基を同一又は異なって有する複素環アミノアルキル基」、 R^3 、 R^4 及び R^5 の定義における「下記置換基群Aより選択された置換基を同一又は異なって1乃至3個有する複素環基」及び置換基群Aの定義における「複素環基」の「複素環基」とは、硫黄原子、酸素原子又は窒素原子を1乃至3個含む環原子数5乃至14個の複素環基を示し、例えばフリル、チエニル、ピロリル、アゼピニル、ピラゾリル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、1, 2, 3-オキサジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、チアジアゾリル、ピラニル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリル、キノリル、イソキノリル、プリル、ベンゾチエニルのような不飽和複素環基及びモルホリル、チオモルホリル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、4, 5-ジヒドロイミダゾリル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピベリジニル、ジヒドロベンゾチエニルのような飽和または部分飽和複素環基を挙げることができ、好適には、窒素原子又は硫黄原子を少なくとも1個含む、酸素原子を含んでもよい環原子数5乃至7個の不飽和又は部分飽和複素環基であり得、さらに好適には、チエニル、フリル、4, 5-ジヒドロイミダゾリル、テトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル基である。

【0015】 R^1 の定義における「下記置換基群Aより選択された1乃至3個の置換基を同一又は異なって有する複素環アルキル基」は上記「複素環基」と置換基群Aの定義における「低級アルキル基」が結合したものであり、例えば、2-フリルメチル、2-フリルエチル、2-チエニル、2-チエニルエチル、4, 5-ジヒドロイミダゾリル-2-メチル、2-(4, 5-ジヒドロ-2-イミダゾリル)エチルであり得、好適には、4, 5-ジヒドロイミダゾリル-2-メチル基である。

【0016】 R^1 の定義における「下記置換基群Aより選択された1乃至3個の置換基を同一又は異なって有する複素環アミノアルキル基」は上記「複素環基」と置換基群Aの定義における「低級アルキル基アミノ基」を介して結合したものであり、例えば、2-フリルアミノメチル、2-(2-フリルアミノ)エチル、2-チエニル

6

アミノメチル、2-(2-チエニルアミノ)エチル、4, 5-ジヒドロ-2-イミダゾリルアミノメチル、2-(4, 5-ジヒドロ-2-イミダゾリルアミノ)エチルであり得、好適には、4, 5-ジヒドロイミダゾリル-2-アミノメチル基である。

【0017】 R^3 、 R^4 及び R^5 の定義における「下記置換基群Aより選択された置換基で置換されたアリールカルボニル基」及び置換基群Aの定義における「アリールカルボニル基」とは、前記「アリール基」がカルボニル基に結合した基であり、例えば、ベンゾイル、1-ナフチルカルボニル、1-フェナンスリルカルボニルのような $C_7 - C_{10}$ アリールカルボニルであり得、好適には、 $C_7 - C_{11}$ アリールカルボニルであり得、更に好適には、ベンゾイル基である。

【0018】 R^3 、 R^4 及び R^5 の定義における「下記置換基群Aより選択された置換基で置換されたアリールアルカノイル基」及び置換基群Aの定義における「アリールアルカノイル基」とは、前記「アリール基」が置換基群Aの定義における「低級アルカノイル基」に結合した基であり、例えば、フェニルアセチル、フェニルプロピオニル、フェニルブチリル、フェニルバレリル、フェニルヘキサノイルのような $C_6 - C_{16}$ アリールアルカノイル基であり得、好適には、 $C_6 - C_{14}$ アリールアルカノイル基であり得、更に好適には、フェニルアセチル基である。

【0019】置換基群Aの定義における「低級アルキル基」とは、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、イソペンチル、2-メチルブチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3, 3-ジメチルブチル、2, 2-ジメチルブチル、1, 1-ジメチルブチル、1, 2-ジメチルブチル、1, 3-ジメチルブチル、2, 3-ジメチルブチル、2-エチルブチルのような $C_1 - C_6$ 直鎖又は分枝鎖アルキル基を示し、好適には $C_1 - C_4$ 直鎖又は分枝鎖アルキル基である。

【0020】置換基群Aの定義における「シクロアルキル基」とは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ノルボルニル、アダマンチルのような架橋していてもよい $C_3 - C_{10}$ 飽和環状炭化水素基を示し、好適には $C_6 - C_{10}$ 飽和環状炭化水素基であり、更に好適には、シクロヘキシル又はアダマンチルである。

【0021】置換基群Aの定義における「ハロゲン原子」とは、弗素原子、塩素原子、臭素原子又は沃素原子を示し、好適には、弗素原子又は塩素原子を示す。

【0022】置換基群Aの定義における「低級アルカノイル基」とは、例えば、ホルミル基、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレ

7

リル、ヘキサノイル、のような $C_1 - C_6$ 直鎖又は分枝鎖アルカノイル基を示し、好適には、 $C_1 - C_4$ 直鎖又は分枝鎖アルカノイル基であり、更に好適には、アセチル基である。

【0023】置換基群Aの定義における「低級アルキルアミノ基」とは、前記「低級アルキル基」が1乃至2個アミノ基に結合した基であり、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、イソブチルアミノ、s-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、イソペンチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、ネオペンチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、n-ヘキシルアミノ、4-メチルペンチルアミノ、3-メチルペンチルアミノ、2-メチルペンチルアミノ、1-メチルペンチルアミノ、3、3-ジメチルブチルアミノ、2、2-ジメチルブチルアミノ、1、1-ジメチルブチルアミノ、1、2-ジメチルブチルアミノ、1、3-ジメチルブチルアミノ、2、3-ジメチルブチルアミノ、2-エチルブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジイソプロピルアミノ、ジブチルアミノ、ジイソブチルアミノ、ジs-ブチルアミノ、ジt-ブチルアミノ、ジペンチルアミノ、ジイソペンチルアミノ、ジ2-メチルブチルアミノ、ジネオペンチルアミノ、ジ1-エチルプロピルアミノ、ジヘキシルアミノ、ジ4-メチルペンチルアミノ、ジ3-メチルペンチルアミノ、ジ2-メチルペンチルアミノ、ジ1-メチルペンチルアミノ、ジ3、3-ジメチルブチルアミノ、ジ2、2-ジメチルブチルアミノ、ジ1、1-ジメチルブチルアミノ、ジ1、2-ジメチルブチルアミノ、ジ1、3-ジメチルブチルアミノ、ジ2、3-ジメチルブチルアミノ、ジ2-エチルブチルアミノのような、 $C_1 - C_6$ 直鎖又は分枝鎖アルキル基が1乃至2個アミノ基と結合した基であり、好適には、 $C_1 - C_4$ 直鎖又は分枝鎖アルキルアミノ基であり、更に好適には、ジエチル又はジメチルアミノ基である。

【0024】置換基群Aの定義における「低級アルキルアミノアルキル基」は、例えば、ジメチルアミノメチル、メチルエチルアミノメチル、ジメチルアミノエチル、メチルエチルアミノエチル、ジメチルアミノプロピル、メチルエチルアミノプロピル、ジメチルアミノブチル、メチルエチルアミノブチルのような前記の低級アルキルアミノ基のアミノ基が前記低級アルキルに結合した基を示し、好適には、 $C_1 - C_4$ の直鎖又は分枝鎖アルキルアミノ基 $C_1 - C_4$ の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり得、更に好適には、 $C_1 - C_2$ アルキルアミノ $C_1 - C_2$ アルキル基であり得、より更に好適には、ジメチルアミノメチル基である。

【0025】置換基群Aの定義における「アミノアルキル基」は、例えば、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、メチルエチルアミノブチル

8

のような前記のアミノ基が前記低級アルキルの水素原子と置換した基を示し、好適には、アミノ $C_1 - C_4$ の直鎖又は分枝鎖アルキル基であり得、更に好適には、アミノ $C_1 - C_2$ アルキル基であり得、より更に好適には、アミノメチル基である。

【0026】置換基群Aの定義における「アリールアミノ基」とは、前記「アリール基」が1乃至2個アミノ基に結合した基であり、例えば、フェニルアミノ、インデニルアミノ、ナフチルアミノ、フェナンスレニルアミノ、アントラセニルアミノ、ジフェニルアミノ、ジインデニルアミノ、ジナフチルアミノ、ジフェナンスレニルアミノ、アントラセニルアミノのような $C_6 - C_{10}$ アリールアミノ基を挙げることができ、好適にはフェニルアミノ基である。

【0027】 R^1 の定義における「アリールアミノアルキル基」とは、前記「アリールアミノ基」が前記「低級アルキル基」と結合した基であり、例えば、フェニルアミノメチル、2-(フェニルアミノ)エチル、3-(フェニルアミノ)プロピル、4-(フェニルアミノ)ブチル、5-(フェニルアミノ)ペンチル、6-(フェニルアミノ)ヘキシル、インデニルアミノメチル、ナフチルアミノメチル、2-(ナフチルアミノ)エチル、フェナンスレニルアミノメチル、アントラセニルアミノメチル、ジフェニルアミノメチル、ジインデニルアミノメチル、ジナフチルアミノメチル、ジフェナンスレニルアミノメチル、アントラセニルアミノメチルのような $C_6 - C_{10}$ アリールアミノ $C_1 - C_6$ メチル基を挙げることができ、好適には $C_6 - C_{10}$ アリールアミノ $C_1 - C_2$ アルキル基であり得、更に好適には、フェニルアミノメチルである。

【0028】置換基群Aの定義における「低級アルコキシ基」とは、前記「低級アルキル基」が酸素原子に結合した基であり、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ、ペントキシ、イソペントキシ、2-メチルブトキシ、ネオペントキシ、ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、3、3-ジメチルブトキシ、2、2-ジメチルブトキシ、1、1-ジメチルブトキシ、1、2-ジメチルブトキシ、1、3-ジメチルブトキシ、2、3-ジメチルブトキシのような $C_1 - C_6$ 直鎖又は分枝鎖アルコキシ基を示し、好適には $C_1 - C_4$ 直鎖又は分枝鎖アルコキシ基であり、更に好適には、 $C_1 - C_2$ アルコキシ基である。

【0029】置換基群Aの定義における「低級アルコキシカルボニル基」とは、前記「低級アルコキシ基」がカルボニル基に結合した基であり、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、s-ブトキシカルボニル、t-ブトキシカル

ボニル、ペントキシカルボニル、イソペントキシカルボニル、2-メチルブトキシカルボニル、ネオペントキシカルボニル、ヘキシロキシカルボニル、4-メチルペントキシカルボニル、3-メチルペントキシカルボニル、2-メチルペントキシカルボニル、3, 3-ジメチルブトキシカルボニル、2, 2-ジメチルブトキシカルボニル、1, 1-ジメチルブトキシカルボニル、1, 2-ジメチルブトキシカルボニル、1, 3-ジメチルブトキシカルボニル、2, 3-ジメチルブトキシカルボニルのようなC₁-C₆直鎖又は分枝鎖アルコキシカルボニル基を示し、好適には、C₁-C₂アルコキシカルボニル基であり得、更に好適には、C₁-C₂アルコキシカルボニル基である。

【0030】置換基群Aの定義における「ハロゲン低級アルキル基」とは、前記「ハロゲン原子」が前記「低級アルキル基」に結合した基であり、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、ジフルオロメチル、ジクロロメチル、ジブromoメチル、フルオロメチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、2-ブromoエチル、2-クロロエチル、2-フルオロエチル、2, 2-ジブromoエチルのような基を挙げることができ、好適には、ハロゲンC₁-C₂アルキル基であり、更に好適には、トリフルオロメチル基である。

【0031】置換基群Aにおける「低級アルキルスルフォニル基」とは、前記「低級アルキル基」がスルフォニル基に結合した基であり、例えば、メチルスルフォニル、エチルスルフォニル、プロピルスルフォニル、イソプロピルスルフォニル、ブチルスルフォニルスルフォニル、イソブチルスルフォニル、s-ブチルスルフォニル、t-ブチルスルフォニル、ペンチルスルフォニル、イソペンチルスルフォニル、2-メチルブチルスルフォニル、ネオペンチルスルフォニル、1-エチルプロピルスルフォニル、ヘキシルスルフォニル、4-メチルペンチルスルフォニル、3-メチルペンチルスルフォニル、2-メチルペンチルスルフォニル、1-メチルペンチルスルフォニル、3, 3-ジメチルブチルスルフォニル、2, 2-ジメチルブチルスルフォニル、1, 1-ジメチルブチルスルフォニル、1, 2-ジメチルブチルスルフォニル、1, 3-ジメチルブチルスルフォニル、2, 3-ジメチルブチルスルフォニル、2-エチルブチルスルフォニルのようなC₁-C₆直鎖又は分枝鎖アルキルスルフォニル基を示し、好適には、C₁-C₄直鎖又は分枝鎖アルキルスルフォニル基であり、更に好適には、メチルスルフォニル基である。

【0032】置換基群Aにおける「ハロゲン低級スルフォニル基」とは、前記「ハロゲン低級アルキル基」がスルフォニル基に結合した基であり、例えば、トリフルオロメチルスルフォニル、トリクロロメチルスルフォニル、ジフルオロメチルスルフォニル、ジクロロメチルス

ルフォニル、ジブromoメチルスルフォニル、フルオロメチルスルフォニル、2, 2, 2-トリクロロエチルスルフォニル、2, 2, 2-トリフルオロエチルスルフォニル、2-ブromoエチルスルフォニル、2-クロロエチルスルフォニル、2-フルオロエチルスルフォニル、2, 2-ジブromoエチルスルフォニルのような基を挙げることができ、好適には、ハロゲンC₁-C₂アルキルスルフォニル基であり得、更に好適には、トリフルオロメチルスルフォニル基である。

【0033】前記一般式(1)において、R²の定義における「水酸基の保護基」とは、反応における保護基及び生体に投与する際のプロドラッグ化のための保護基を示し、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、s-ブチル、t-ブチル、ペンチル、ヘキシルのような低級アルキル基；メタンスルホニル、エタンスルホニル、1-プロパンスルホニルのような低級アルカンスルホニル基；トリフルオロメタンスルホニル、ペンタフルオロエタンスルホニルのような弗素化低級アルカンスルホニル基又はベンゼンスルホニル、p-トルエンスルホニルのようなアリールスルホニル基；ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、ペンタノイル、ヒパロイル、バレリル、イソバレリル、オクタノイル、ラウロイル、ミリストイル、トリデカノイル、パルミトイル、ステアロイルのようなアルキルカルボニル基、クロロアセチル、ジクロロアセチル、トリクロロアセチル、トリフルオロアセチルのようなハロゲン低級アルキルカルボニル基、メトキシアセチルのような低級アルコキシ低級アルキルカルボニル基、(E)-2-メチル-2-ブテノイルのような不飽和アルキルカルボニル基等のアルカノイル基；ベンゾイル、α-ナフトイル、β-ナフトイルのようなアリールカルボニル基、2-ブromoベンゾイル、4-クロロベンゾイルのようなハロゲンアリールカルボニル基、2, 4, 6-トリメチルベンゾイル、4-トルオイルのような低級アルキル化アリールカルボニル基、4-アニソイルのような低級アルコキシ化アリールカルボニル基、4-ニトロベンゾイル、2-ニトロベンゾイルのようなニトロ化アリールカルボニル基、2-(メトキシカルボニル)ベンゾイルのような低級アルコキシカルボニル化アリールカルボニル基、4-フェニルベンゾイルのようなアリール化アリールカルボニル基等のアリールカルボニル基；トリメチルシリル、トリエチルシリル、イソプロピルジメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、メチルジイソプロピルシリル、メチルジ-t-ブチルシリル、トリイソプロピルシリルのようなトリ低級アルキルシリル基、ジフェニルメチルシリル、ジフェニルブチルシリル、ジフェニルイソプロピルシリル、フェニルジイソプロピルシリルのような1乃至2個のアリール基で置換されたトリ低級アルキルシリル基等のシリル基；メトキシメチル、1, 1-ジメチル-1-メトキシメチル、エトキシメチル、プロポ

キシメチル、イソプロボキシメチル、ブトキシメチル、
 t-ブトキシメチルのような低級アルコキシメチル基、2-
 メトキシエトキシメチルのような低級アルコキシ化低
 級アルコキシメチル基、2, 2, 2-トリクロロエトキ
 シメチル、ビス(2-クロロエトキシ)メチルのようなハ
 ロゲン低級アルコキシメチル等のアルコキシメチル基；
 1-エトキシエチル、1-(イソプロボキシ)エチルの
 ような低級アルコキシ化エチル基、2, 2, 2-トリク
 ロロエチルのようなハロゲン化エチル基等の置換エチル
 基；ベンジル、 α -ナフチルメチル、 β -ナフチルメチル、
 ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、 α -ナフ
 チルジフェニルメチル、9-アンスリルメチルのような
 1乃至3個のアリール基で置換された低級アルキル基、
 4-メチルベンジル、2, 4, 6-トリメチルベンジ
 ル、3, 4, 5-トリメチルベンジル、4-メトキシベン
 ジル、4-メトキシフェニルジフェニルメチル、2-
 ニトロベンジル、4-ニトロベンジル、4-クロロベン
 ジル、4-プロモベンジル、4-シアノベンジル、メチ
 ル、ピペロニルのような低級アルキル、低級アルコキ
 シ、ハロゲン、シアノ基でアリール環が置換された1乃
 至3個のアリール基で置換された低級アルキル基等のア
 ラルキル基；メトキシカルボニル、エトキシカルボニ
 ル、t-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル
 のような低級アルコキシカルボニル基、2, 2, 2-トリ
 クロロエトキシカルボニル、2-トリメチルシリルエト
 キシカルボニルのようなハロゲン又はトリ低級アルキル
 シリル基で置換された低級アルコキシカルボニル基等の
 アルコキシカルボニル基；ビニルオキシカルボニル、ア
 リルオキシカルボニルのようなアルケニルオキシカルボ
 ニル基；ベンジルオキシカルボニル、4-メトキシベン
 ジルオキシカルボニル、3, 4-ジメトキシベンジルオ
 キシカルボニル、2-ニトロベンジルオキシカルボニ
 ル、4-ニトロベンジルオキシカルボニルのような、1
 乃至2個の低級アルコキシ又はニトロ基でアリール環が
 置換されていてもよいアラルキルオキシカルボニル基に
 代表される反応における保護基並びにピバロイルオキシ
 メチルオキシカルボニル；グルシル、アラニル等のアミ
 ノ酸残基のような生体に投与する際のプロドラッグ化の
 ための保護基を挙げることができ、好適には、脂肪族ア
 シル基及び生体に投与する際のプロドラッグ化のための
 保護基である。

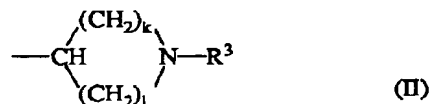
【0034】前記一般式(I)において、Wの定義にお
 ける「環内空素原子上にVと結合点を有する含空素複素
 環基」の「含空素複素環基」とは、1乃至3個の空素原
 子を含む、酸素原子又は硫黄原子を有していてもよい、
 又、置換基群Aより選択された基を有してもよい環
 原子数5乃至14個の複素環基であり、例えば、モルホ
 リニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、ピラゾリジ
 ニル、ピペリジニル、ピペラジニル基のような完全飽和
 空素複素環基、3-オキソイソキサゾリル、2-オキソ

ピリジニル、4, 5-ジヒドロイミダゾリル、テトラヒド
 ロイソキノリル、テトラヒドロキノリルのような部分飽
 和含空素複素環基、ウラシル、イミダゾリル、プリル、
 ベンツイミダゾリルのような不飽和含空素複素環基を挙
 げ得、好適には、環原子数6乃至10個の完全飽和又は
 部分飽和含空素複素環基であり得、更に好適には、1-
 テトラヒドロキノリル、2-テトラヒドロイソキノリ
 ル、1-ピペラジニル又は1-ピロジニル基であり得、
 より更に好適には、2-テトラヒドロイソキノリル基で
 ある。

【0035】前記一般式(I)において、Wの定義にお
 ける「一般式

【0036】

【化5】



【0037】で表わされる基」とは、k及びlが1乃至
 4を示し、例えば、1位がR³で置換されたアジリジニ
 ル、ピロリジニル、ピペリジニル、シクロヘキシルイミ
 ノ、シクロオクチルイミノ、シクロノニルイミノのよう
 な環原子数4乃至10個の含空素複素環基であり、好適
 には、ピロリジニル、ピペリジニル基である。

【0038】前記一般式(I)において、Wの定義にお
 ける一般式(II)において、「環アルキレン基と空素
 原子により6員環を形成するとき、該6員環中のエチレ
 ン基と1乃至2個のベンゼン環が縮合してなる基」と
 は、例えば、環内空素原子がR³で置換されたテトラヒ
 ドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、アクリダニ
 ル基であり得、好適には、テトラヒドロキノリル基であ
 る。

【0039】本発明の化合物(I)は、塩にすることが
 できるが、そのような塩としては、好適にはナトリウム
 塩、カリウム塩又はカルシウム塩のようなアルカリ金属
 又はアルカリ土類金属の塩；弗化水素酸塩、塩酸塩、臭
 化水素酸塩、沃化水素酸塩のようなハロゲン化水素酸
 塩、硝酸塩、過塩素酸塩、硫酸塩、燐酸塩等の無機酸
 塩；メタンスルホン酸塩、トリフルオロメタンスルホン
 酸塩、エタンスルホン酸塩のような低級アルキルスルホ
 ン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸
 塩のようなアリールスルホン酸塩、フマル酸塩、コハ
 ク酸塩、クエン酸塩、酒石酸塩、蔞酸塩、マレイン酸塩
 等の有機酸塩及びグルタミン酸塩、アスパラギン酸塩の
 ようなアミノ酸塩を挙げることができる。

【0040】本発明の化合物(I)は、R¹、R²、R³、
 R⁴又はR⁵に不斉炭素を含む場合には立体異性体
 が、mが1又は2を示す場合には幾何異性体が存在する
 が、その各々或いはそれらの混合物のいずれも本発明に
 包含される。

13

【0041】化合物(I)において、好適な化合物としては、(1) R¹ がC₁ - C₄ アルキル基; C₃ - C₁₀ シクロアルキル基; ハロゲン原子; 1乃至2個のC₁ - C₄ アルキル基、C₃ - C₆ シクロアルキル基、C₆ - C₁₀ アリール基、C₇ - C₁₄ アラルキル基、C₂ - C₈ アルキルアミノ基、アミノC₁ - C₄ アルキル基、C₂ - C₈ アルキルアミノC₁ - C₄ 基、C₆ - C₁₀ アリールアミノ基、C₁ - C₄ アルキルスルフォニル基、ハロゲンC₁ - C₄ アルキルスルフォニル基、C₂ - C₄ アルカノイル基、C₇ - C₁₁ アリールカルボニル基、C₁ - C₄ アルコキシ基、C₁ - C₄ アルコキシカルボニル基、ハロゲンC₁ - C₄ アルキル基、ハロゲン原子、アミノ基、ニトロ基、シアノ基又はスルフォニル基を同一又は異なって置換基として有してもよいC₆ - C₁₀ アリール基; 前述C₆ - C₁₀ アリール基と同一条件の置換基を有してもよいC₇ - C₁₄ アラルキル基; 前述C₆ - C₁₀ アリール基と同一条件の置換基を有してもよいC₆ - C₂₀ アリールアミノ基; 前述C₆ - C₁₀ アリール基と同一条件の置換基を有してもよいC₆ - C₂₀ アリールアミノC₁ - C₂ アルキル基; 前述C₆ - C₁₀ アリール基と同一条件の置換基を有してもよい環原子数が5乃至7個の不飽和乃至部分飽和複素環基; 前述C₆ - C₁₀ アリール基と同一条件の置換基を有してもよい環原子数が5乃至7個の不飽和乃至部分飽和複素環C₁ - C₄ アルキル基; 前述C₆ - C₁₀ アリール基と同一条件の置換基を有してもよい環原子数が5乃至7個の不飽和乃至部分飽和複素環アミノC₁ - C₄ アルキル基である化合物、

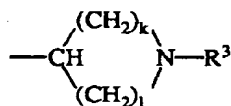
(2) Uが、一般式-CO-又は-CH(OR²)-であり、R² が水素原子; C₂ - C₄ アルカノイル基; C₁ - C₄ アルキルスルフォニル基; 1乃至2個のC₁ - C₄ アルキル基、C₁ - C₄ アルコキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基を同一又は異なって置換基として有してもよいC₇ - C₁₁ アリールカルボニル基; 前述C₇ - C₁₁ アリールカルボニル基と同一条件の置換基を有してもよいアリールスルフォニル基である化合物又はプロドラッグのための水酸基の保護基を表わす化合物、(3) Vが-(CH=CH)_n、又は-(CH₂)_n、であり、mが0乃至2、nが0乃至5である化合物、(4) Wが

1) 環内窒素原子上にVと結合点を有する環原子数5乃至10個の部分飽和乃至完全飽和含窒素複素環基である化合物では、1-ピペリジニル、1-ピペラジニル、1-モルホリニル、1-テトラヒドロキノリル、2-イソキノリルである化合物、

2) 一般式

【0042】

【化6】



14

【0043】で表わされる基を有する化合物ではk及びlは同一又は異なって1乃至3であり、環窒素原子がR³で置換されたアジリジニル、ピロリジニル、ピペリジニル、シクロヘキシルイミノ基を有する化合物、

3) 一般式(II)において、環アルキレン基と窒素原子により6員環を形成するとき、該6員環中のエチレン基と1乃至2個のベンゼン環が縮合してなる基を有する化合物では、環窒素原子がR³で置換されたテトラヒドロキノリル、テトラヒドロイソキノリル、アクリダニル基を有する化合物、R³ は水素原子; C₁ - C₄ アルキル基; C₃ - C₁₀ シクロアルキル基; C₁ - C₄ アルカノイル基; C₁ - C₄ アルコキシ基; C₁ - C₄ アルコキシカルボニル基; 1乃至2個のC₁ - C₄ アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲンC₁ - C₄ アルキル基、C₂ - C₃ アルカノイル基、C₁ - C₄ アルコキシ基、C₁ - C₈ アルキルアミノ基、ニトロ基、シアノ基を同一又は異なって置換基として有してもよいC₆ - C₁₀ アリール基; 前述C₆ - C₁₀ アリール基と同一条件の置換基を有してもよいC₆ - C₁₀ アリールオキシ基; 前述C₆ - C₁₀ アリール基と同一条件の置換基を有してもよいC₇ - C₁₁ アリールカルボニル基; 前述C₆ - C₁₀ アリール基と同一条件の置換基を有してもよいC₇ - C₁₄ アラルキル基である化合物、

4) 一般式: -NR⁴ R⁵ で表わされる基を有する化合物では、R⁴ 及びR⁵ は同一又は異なって水素原子; C₁ - C₄ アルキル基; C₃ - C₁₀ シクロアルキル基; C₁ - C₄ アルカノイル基; C₁ - C₄ アルコキシ基; 1乃至2個の同一又は異なったC₁ - C₄ アルキル基、ハロゲン原子、ハロゲンC₁ - C₄ アルキル基、C₂ - C₃ アルカノイル基、C₁ - C₄ アルコキシ基、C₁ - C₄ アルコキシアルキル基、ニトロ基、シアノ基を同一又は異なって置換基として有してもよいC₆ - C₁₀ アリール基; 前述C₆ - C₁₀ アリール基と同一条件の置換基を有してもよいC₆ - C₁₀ アリールオキシ基; 5乃至10個の環原子を有するピペラジニル、キノリル、チエニル、フリルのような飽和又は不飽和複素環基である化合物を挙げることができる。

【0044】更に好適には、(5) R¹ が、シクロヘキシル基; 1乃至2個のメチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、塩素、フッ素、臭素、トリフルオロメチル、メチルアミノ、ジメチルアミノ、アミノメチル、アミノエチル、メチルアミノメチル、メチルアミノエチル、アセチル、プロピオニル、メトキシ、エトキシ、イソプロポキシ、ニトロ、シアノ基を同一又は異なって置換基として有してもよいフェニル基; 前記フェニル基と同一条件の置換基を有してもよいフェノキシ基; 前記フェニル基と同一条件の置換基を有してもよいチエニル基; 環上に前記フェニル基と同一条件の置換基を有してもよいフリルメチル基; 環上に前記フェニル基と同一条件の置換基を有してもよいチエニルメチ

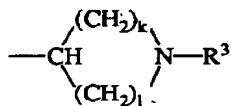
ル基；環上に前記フェニル基と同一条件の置換基を有していてもよい4, 5-ジヒドロ-2-イミダゾリル基；環上に前記フェニル基と同一条件の置換基を有していてもよい4, 5-ジヒドロ-2-イミダゾリルメチル基；環上に前記フェニル基と同一条件の置換基を有していてもよい4, 5-ジヒドロ-2-イミダゾリルアミノメチル基である化合物、(6) Uが-CO-基又は一般式： $-\text{CH}(\text{OR}^2)-$ 基であり、 R^2 が水素原子；アセチル；プロピオニル；メチルスルフォニル；エチルスルフォニル；プロピルスルフォニル；トリメチルシリル；トリエチルシリル；メトキシカルボニル；エトキシカルボニル；1乃至2個のメチル、エチル、フッ素、塩素、臭素、アセチル、メトキシ、エトキシ、ニトロ、シアノ基を同一又は異なって置換基として有していてもよいベンゾイル基；前記ベンゾイル基と同一条件の置換基を有していてもよいフェニルスルフォニル基である化合物、(7) Vが一般式： $-(\text{CH}=\text{CH})_m-$ 又は $-(\text{CH}_2)_n-$ で表わされる基であり、mが0乃至1、nが0乃至3である化合物、(8) Wが、

1) 環内窒素原子上にVと結合点を有する環内原子数6乃至10個の部分飽和乃至完全飽和含窒素複素環基である化合物では、2-テトラヒドロイソキノリル基である化合物、

2) 一般式

【0045】

【化7】



(II)

【0046】で表わされる基を有する化合物では、k及びlは同一又は異なって1乃至2を示し、 $1-\text{R}^3$ 置換-ピロリジル、 $1-\text{R}^3$ 置換-ピペリジル基である化合物、

3) 一般式(I I)において、環アルキレン基と窒素原子により6員環を形成するとき、該6員環中のエチレン基と1乃至2個のベンゼン環が縮合してなる基を有する化合物では、 $1-\text{R}^3$ 置換-テトラヒドロキノリル基を有する化合物、 R^3 は水素原子；メチル基；エチル基；イソプロピル基；アダマンチル基；1乃至2個のメチル、エチル、フッ素、塩素、臭素、アセチル、メトキシ、エトキシ、ジメチルアミノ、ニトロ、シアノ基を同一又は異なって置換基として有していてもよいフェニル基；前述フェニル基と同一条件を有する置換基を有してもよいフェノキシ基；前述フェニル基と同一条件を有する置換基を有してもよい C_7-C_{14} アラルキル基；前述フェニル基と同一条件を有する置換基を有してもよいベンゾイル基である化合物、

4) 一般式： $-\text{NR}^4\text{R}^5$ 基を有する化合物では、 R^4 及び R^5 は同一又は異なって水素原子；メチル基；エチ

ル基；イソプロピル基；アダマンチル基；アセチル基；プロピオニル基；メトキシ；エトキシ基；メトキシカルボニル；エトキシカルボニル基；1乃至2個のメチル、エチル、フッ素、塩素、臭素、アセチル、メトキシ、エトキシ、ニトロ、シアノ、ジメチルアミノ基を同一又は異なって置換基として有していてもよいフェニル基；前述フェニル基と同一条件の置換基を有していてもよいフェノキシ基；前述フェニル基と同一条件の置換基を有していてもよいベンジル基；前述フェニル基と同一条件の置換基を有していてもよいベンゾイル基；前述フェニル基と同一条件の置換基を有していてもよいチエニル基又はフリル基である化合物、を挙げることができる。

【0047】更に好適には、(9) R^1 が、シクロヘキシル基；アダマンチル基；フリルメチル基；チエニル基；1乃至2個のメチル、フッ素、メトキシ基を同一又は異なって置換基として有してもよいフェニル基；前記フェニル基と同一条件の置換基を有してもよいフェノキシ基；前記フェニル基と同一条件の置換基を有してもよいベンジル基；前記フェニル基と同一条件の置換基を有してもよい4, 5-ジヒドロ-2-イミダゾリル基；前記フェニル基と同一条件の置換基を有してもよい4, 5-ジヒドロ-2-イミダゾリルメチル基；前記フェニル基と同一条件の置換基を有してもよい4, 5-ジヒドロ-2-イミダゾリルアミノメチル基である化合物、

(10) Uが、一般式-CO-又は $-\text{CH}(\text{OR}^2)-$ であり、 R^2 が水素原子；アセチル基；プロピオニル基；ベンゾイル基である化合物、(11) Vが、ビニル基、エチレン又はトリメチレン基である化合物、(12) Wが、

1) $1-\text{R}^3$ 置換-ピロリジニル、 $1-\text{R}^3$ 置換-ピペリジニル基で、 R^3 は水素原子；メチル基；1乃至2個のメチル、フッ素、塩素、メトキシ、エトキシ、ニトロ、シアノ、ジメチルアミノ基を同一又は異なって置換基として2乃至5位に有していてもよいフェニル基；前述フェニル基と同一条件の置換基を有してもよいフェノキシ基；前述フェニル基と同一条件の置換基を有してもよいベンジル、2-フェニルエチル、3-プロピルフェニル、4-ブチルフェニル基；または、前述フェニル基と同一条件の置換基を有していてもよいベンゾイル基である化合物、特に好適には、(13) R^1 が、1乃至2個のメチル、フッ素、メトキシ基を同一又は異なって置換基として2乃至5位に有していてもよいフェニル基；前述フェニル基と同一条件の置換基を有してもよいフェノキシ基；1乃至2個のフッ素、メチル基を4乃至5位に置換基として有していてもよい4, 5-ジヒドロ-2-イミダゾリル基；前述4, 5-ジヒドロ-2-イミダゾリル基と同一条件の置換基を有してもよい4, 5-ジヒドロ-2-イミダゾリルメチル基；前述4, 5-ジヒドロ-2-イミダゾリル基と同一条件の置換基を有してもよい

17

い4, 5-ジヒドロ-2-イミダゾリルアミノメチル基である化合物、(14) Uが、-CO-基である化合物、(15) Vが、ビニル基又はエチレン基である化合物、(16) Wが、1-ベンジル-ピロリジニル、1-ベンジル-4-ピペリジニル基で、当該ベンジル基上に1乃至2個のメチル、フッ素、塩素、メトキシ、ジメチルアミノ基を同一又は異なって置換基として2乃至5位に有していてもよい化合物、(17) R¹ とR^{1'} とが共同してそれらが結合するベンゼン環に融合するジヒドロフラン環を形成する化合物。

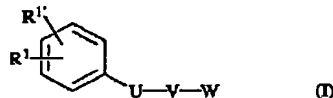
【0048】一般式(I)における化合物は以下表1及*

Ac	アセチル
Bz	ベンジル
CF ₃	トリフルオロメチル
Fu	フリル
Hx	ヘキシル
Im	イミダゾリル
Me ₂ N	ジメチルアミノ
OMe	メトキシ
Ph	フェニル
Pip	ピペリジニル
PhO	フェノキシ
Pr g	プロパルギル
Thi	チエニル
c	シクロ
2H	ジヒドロ

なお、以下に例示する化合物において、No.1ないしNo.2
61のR^{1'} は全て水素原子である。

10 す。

【0052】



【0051】下記の表において、以下の基は略号で示

*び表2に具体的に例示する。

【0049】

【表1】

【0050】

【化8】

【0053】

No. R ¹	-U-	-V-	-W-
1 4-Ph	-CO-	-CH=CH-	1-Bz-Pip-4-
2 4-Ph	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-Bz-Pip-4-
3 4-Ph	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-Bz-Pip-4- · HCl
4 4-Ph	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-Bz-Pip-4- · (COOH) ₂
5 4-Ph	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-Ph-Pip-4-
6 4-Ph	-CO-	-CH=CH-	1-Ph(CH ₂) ₃ -Pip-4-
7 4-Ph	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-Ph(CH ₂) ₃ -Pip-4-
8 4-Ph	-CO-	-CH=CH-	1-Ph(CH ₂) ₄ -Pip-4-
9 4-Ph	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-Ph(CH ₂) ₄ -Pip-4-
10 4-Ph	-CO-	-CH=CH-	1-(4-MeO-Bz)-Pip-4-
11 4-Ph	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(4-MeO-Bz)-Pip-4-
12 4-Ph	-CO-	-CH=CH-	1-(4-Cl-Bz)-Pip-4-
13 4-Ph	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(4-Cl-Bz)-Pip-4-
14 4-Ph	-CO-	-CH=CH-	1-(4-F-Bz)-Pip-4-
15 4-Ph	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(4-F-Bz)-Pip-4-
16 4-Ph	-CO-	-CH=CH-	1-(4-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
17 4-Ph	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(4-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
18 4-Ph	-CO-	-CH=CH-	1-(3-MeO-Bz)-Pip-4-
19 4-Ph	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(3-MeO-Bz)-Pip-4-

19	20
20 4-Ph	-CO- -CH=CH- 1-(3-CF ₃ -Bz)-Pip-4-
21 4-Ph	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-CF ₃ -Bz)-Pip-4-
22 4-Ph	-CO- -CH=CH- 1-(3-F-Bz)-Pip-4-
23 4-Ph	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-F-Bz)-Pip-4-
24 4-Ph	-CO- -CH=CH- 1-(3-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
25 4-Ph	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
26 4-Ph	-CO- -CH=CH- 1-(3-MeO-Bz)-Pip-4-
27 4-Ph	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-MeO-Bz)-Pip-4-
28 4-Ph	-CO- -CH=CH- 1-(3-Cl-Bz)-Pip-4-
29 4-Ph	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-Cl-Bz)-Pip-4-
30 4-Ph	-CO- -CH=CH- 1-(2-MeO-Bz)-Pip-4-
31 4-Ph	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(2-MeO-Bz)-Pip-4-
32 4-Ph	-CO- -CH=CH- 1-(2-Cl-Bz)-Pip-4-
33 4-Ph	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(2-Cl-Bz)-Pip-4-
34 4-Ph	-CO- -CH=CH- 1-(2-F-Bz)-Pip-4-
35 4-Ph	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(2-F-Bz)-Pip-4-
36 4-Ph	-CO- -CH=CH- 1-(2-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
37 4-Ph	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(2-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
38 4-Ph	-CO- -CH=CH- 1-(4-MeO-Ph)-Pip-4-
39 4-Ph	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(4-MeO-Ph)-Pip-4-
40 4-Ph	-CO- -CH=CH- 1-(4-Cl-Ph)-Pip-4-
41 4-Ph	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(4-Cl-Ph)-Pip-4-
42 4-Ph	-CO- -CH=CH- 1-(4-F-Ph)-Pip-4-
43 4-Ph	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(4-F-Ph)-Pip-4-
44 4-Ph	-CO- -CH=CH- 1-(4-Me ₂ N-Ph)-Pip-4-
45 4-Ph	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(4-Me ₂ N-Ph)-Pip-4-
46 4-Ph	-CO- -CH=CH- 1-(3-MeO-Ph)-Pip-4-
47 4-Ph	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-MeO-Ph)-Pip-4-
48 4-Ph	-CO- -CH=CH- 1-(3-Cl-Ph)-Pip-4-
49 4-Ph	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-Cl-Ph)-Pip-4-
50 4-Ph	-CO- -CH=CH- 1-(3-F-Ph)-Pip-4-
51 4-Ph	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-F-Ph)-Pip-4-
52 4-Ph	-CO- -CH=CH- 1-(3-Me ₂ N-Ph)-Pip-4-
53 4-Ph	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-Me ₂ N-Ph)-Pip-4-
54 4-Ph	-CO- -CH=CH- 1-(3-MeO-Ph)-Pip-4-
55 4-Ph	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-MeO-Ph)-Pip-4-
56 4-Ph	-CO- -CH=CH- 1-(3-CF ₃ -Ph)-Pip-4-
57 4-Ph	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-CF ₃ -Ph)-Pip-4-
58 4-Ph	-CO- -CH=CH- 1-(2-MeO-Ph)-Pip-4-
59 4-Ph	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(2-MeO-Ph)-Pip-4-
60 4-Ph	-CO- -CH=CH- 1-(2-Cl-Ph)-Pip-4-
61 4-Ph	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(2-Cl-Ph)-Pip-4-
62 4-Ph	-CO- -CH=CH- 1-(2-F-Ph)-Pip-4-
63 4-Ph	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(2-F-Ph)-Pip-4-
64 4-Ph	-CO- -CH=CH- 1-(2-Me ₂ N-Ph)-Pip-4-
65 4-Ph	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(2-Me ₂ N-Ph)-Pip-4-
66 4-PhO	-CO- -CH=CH- 1-Bz-Pip-4-
67 4-PhO	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-Ph-Pip-4-
68 4-PhO	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-Ph(CH ₂) ₃ -Pip-4-
69 4-PhO	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-Ph(CH ₂) ₄ -Pip-4-

21	22
70 4-PhO	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(4-MeO-Bz)-Pip-4-
71 4-PhO	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(4-Cl-Bz)-Pip-4-
72 4-PhO	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(4-F-Bz)-Pip-4-
73 4-PhO	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(4-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
74 4-PhO	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(4-MeO-Bz)-Pip-4-
75 4-PhO	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-MeO-Ph)-Pip-4-
76 4-PhO	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-Cl-Ph)-Pip-4-
77 4-PhO	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-F-Ph)-Pip-4-
78 4-PhO	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
79 4-PhO	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-MeO-Bz)-Pip-4-
80 4-PhO	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-Cl-Bz)-Pip-4-
81 4-PhO	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
82 4-PhO	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(2-MeO-Ph)-Pip-4-
83 4-PhO	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(2-Cl-Ph)-Pip-4-
84 4-PhO	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(2-F-Ph)-Pip-4-
85 4-PhO	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(2-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
86 4-(4-Cl-Ph)	-CO- -CH=CH- 1-Bz-Pip-4-
87 4-(4-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-Bz-Pip-4-
88 4-(4-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-Ph-Pip-4-
89 4-(4-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-Ph(CH ₂) ₃ -Pip-4-
90 4-(4-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-Ph(CH ₂) ₄ -Pip-4-
91 4-(4-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(4-MeO-Bz)-Pip-4-
92 4-(4-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(4-Cl-Bz)-Pip-4-
93 4-(4-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(4-F-Bz)-Pip-4-
94 4-(4-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(4-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
95 4-(4-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(4-MeO-Bz)-Pip-4-
96 4-(4-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-MeO-Ph)-Pip-4-
97 4-(4-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-Cl-Ph)-Pip-4-
98 4-(4-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-F-Ph)-Pip-4-
99 4-(4-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
100 4-(4-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-MeO-Bz)-Pip-4-
101 4-(4-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-Cl-Bz)-Pip-4-
102 4-(4-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
103 4-(4-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(2-MeO-Ph)-Pip-4-
104 4-(4-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(2-Cl-Ph)-Pip-4-
105 4-(4-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(2-F-Ph)-Pip-4-
106 4-(4-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(2-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
107 4-(3-Cl-Ph)	-CO- -CH=CH- 1-Bz-Pip-4-
108 4-(3-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-Bz-Pip-4-
109 4-(3-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-Ph-Pip-4-
110 4-(3-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-Ph(CH ₂) ₃ -Pip-4-
111 4-(3-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-Ph(CH ₂) ₄ -Pip-4-
112 4-(3-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(4-MeO-Bz)-Pip-4-
113 4-(3-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(4-Cl-Bz)-Pip-4-
114 4-(3-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(4-F-Bz)-Pip-4-
115 4-(3-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(4-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
116 4-(3-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(4-MeO-Bz)-Pip-4-
117 4-(3-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-MeO-Ph)-Pip-4-
118 4-(3-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-Cl-Ph)-Pip-4-
119 4-(3-Cl-Ph)	-CO- -(CH ₂) ₂ - 1-(3-F-Ph)-Pip-4-

23

24

120	4-(3-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(3-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
121	4-(3-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(3-MeO-Bz)-Pip-4-
122	4-(3-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(3-Cl-Bz)-Pip-4-
123	4-(3-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(3-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
124	4-(3-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(2-MeO-Ph)-Pip-4-
125	4-(3-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(2-Cl-Ph)-Pip-4-
126	4-(3-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(2-F-Ph)-Pip-4-
127	4-(3-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(2-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
128	4-(2-Cl-Ph)	-CO-	-CH=CH-	1-Bz-Pip-4-
129	4-(2-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-Bz-Pip-4-
130	4-(2-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-Ph-Pip-4-
131	4-(2-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-Ph(CH ₂) ₃ -Pip-4-
132	4-(2-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-Ph(CH ₂) ₄ -Pip-4-
133	4-(2-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(4-MeO-Bz)-Pip-4-
134	4-(2-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(4-Cl-Bz)-Pip-4-
135	4-(2-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(4-F-Bz)-Pip-4-
136	4-(2-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(4-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
137	4-(2-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(4-MeO-Bz)-Pip-4-
138	4-(2-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(3-MeO-Ph)-Pip-4-
139	4-(2-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(3-Cl-Ph)-Pip-4-
140	4-(2-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(3-F-Ph)-Pip-4-
141	4-(2-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(3-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
142	4-(2-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(3-MeO-Bz)-Pip-4-
143	4-(2-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(3-Cl-Bz)-Pip-4-
144	4-(2-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(3-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
145	4-(2-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(2-MeO-Ph)-Pip-4-
146	4-(2-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(2-Cl-Ph)-Pip-4-
147	4-(2-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(2-F-Ph)-Pip-4-
148	4-(2-Cl-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(2-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
149	4-(4-MeO-Ph)	-CO-	-CH=CH-	1-Bz-Pip-4-
150	4-(4-MeO-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-Bz-Pip-4-
151	4-(4-MeO-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-Ph-Pip-4-
152	4-(4-MeO-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-Ph(CH ₂) ₃ -Pip-4-
153	4-(4-MeO-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-Ph(CH ₂) ₄ -Pip-4-
154	4-(4-MeO-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(4-MeO-Bz)-Pip-4-
155	4-(4-MeO-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(4-F-Bz)-Pip-4-
156	4-(4-MeO-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(4-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
157	4-(4-MeO-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(3-MeO-Ph)-Pip-4-
158	4-(4-MeO-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(3-F-Ph)-Pip-4-
159	4-(4-MeO-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(3-MeO-Bz)-Pip-4-
160	4-(4-MeO-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(2-MeO-Ph)-Pip-4-
161	4-(4-MeO-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(2-F-Ph)-Pip-4-
162	4-(4-MeO-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-(2-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
163	4-cHx	-CO-	-CH=CH-	1-Bz-Pip-4-
164	4-cHx	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-Bz-Pip-4-
165	4-cHx	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-Bz-Pip-4- · HCl
166	4-cHx	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-Bz-Pip-4- · (COOH) ₂
167	4-cHx	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-Ph-Pip-4-
168	4-cHx	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-Ph(CH ₂) ₃ -Pip-4-
169	4-cHx	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-Ph(CH ₂) ₄ -Pip-4-

25

170 4-cHx
 171 4-cHx
 172 4-cHx
 173 4-cHx
 174 4-cHx
 175 4-cHx
 176 4-cHx
 177 4-cHx
 178 4-cHx
 179 4-cHx
 180 4-cHx
 181 4-cHx
 182 4-cHx
 183 4-cHx
 184 4-cHx
 185 4-cHx
 186 4-(Fu-2-CH₂)
 187 4-(Fu-2-CH₂)
 188 4-(Fu-2-CH₂)
 189 4-(Fu-2-CH₂)
 190 4-(Fu-2-CH₂)
 191 4-(Fu-2-CH₂)
 192 4-(Fu-2-CH₂)
 193 4-(Fu-2-CH₂)
 194 4-(Fu-2-CH₂)
 195 4-(Fu-2-CH₂)
 196 4-(Fu-2-CH₂)
 197 4-(Fu-2-CH₂)
 198 4-(Fu-2-CH₂)
 199 4-(Fu-2-CH₂)
 200 4-(Fu-2-CH₂)
 201 4-(Fu-2-CH₂)
 202 4-(Fu-2-CH₂)
 203 4-(Fu-2-CH₂)
 204 4-(Fu-2-CH₂)
 205 4-(Fu-2-CH₂)
 206 4-(Fu-2-CH₂)
 207 4-(Fu-3-CH₂)
 208 4-(Fu-3-CH₂)
 209 4-(Fu-3-CH₂)
 210 4-(Fu-3-CH₂)
 211 4-(Fu-3-CH₂)
 212 4-(Fu-3-CH₂)
 213 4-(Fu-3-CH₂)
 214 4-(Fu-3-CH₂)
 215 4-(Fu-3-CH₂)
 216 4-(Fu-3-CH₂)
 217 4-(Fu-3-CH₂)
 218 4-(Fu-3-CH₂)
 219 4-(Fu-3-CH₂)

-CO- -(CH₂)₂- 1-(4-MeO-Bz)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(4-Cl-Bz)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(4-F-Bz)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(4-Me₂N-Bz)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(4-MeO-Bz)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(3-MeO-Ph)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(3-Cl-Ph)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(3-F-Ph)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(3-Me₂N-Bz)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(3-MeO-Bz)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(3-Cl-Bz)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(3-Me₂N-Bz)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(2-MeO-Ph)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(2-Cl-Ph)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(2-F-Ph)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(2-Me₂N-Bz)-Pip-4-
 -CO- -CH=CH- 1-Bz-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-Bz-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-Ph-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-Ph(CH₂)₃-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-Ph(CH₂)₄-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(4-MeO-Bz)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(4-Cl-Bz)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(4-F-Bz)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(4-Me₂N-Bz)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(4-MeO-Bz)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(3-MeO-Ph)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(3-Cl-Ph)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(3-F-Ph)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(3-Me₂N-Bz)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(3-MeO-Bz)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(3-Cl-Bz)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(3-Me₂N-Bz)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(2-MeO-Ph)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(2-Cl-Ph)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(2-F-Ph)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(2-Me₂N-Bz)-Pip-4-
 -CO- -CH=CH- 1-Bz-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-Bz-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-Ph-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-Ph(CH₂)₃-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-Ph(CH₂)₄-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(4-MeO-Bz)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(4-Cl-Bz)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(4-F-Bz)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(4-Me₂N-Bz)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(4-MeO-Bz)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(3-MeO-Ph)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(3-Cl-Ph)-Pip-4-
 -CO- -(CH₂)₂- 1-(3-F-Ph)-Pip-4-

26

27			28
220	4-(Fu-3-CH ₂)	-CO-	-(CH ₂) ₂ - 1-(3-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
221	4-(Fu-3-CH ₂)	-CO-	-(CH ₂) ₂ - 1-(3-MeO-Bz)-Pip-4-
222	4-(Fu-3-CH ₂)	-CO-	-(CH ₂) ₂ - 1-(3-Cl-Bz)-Pip-4-
223	4-(Fu-3-CH ₂)	-CO-	-(CH ₂) ₂ - 1-(3-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
224	4-(Fu-3-CH ₂)	-CO-	-(CH ₂) ₂ - 1-(2-MeO-Ph)-Pip-4-
225	4-(Fu-3-CH ₂)	-CO-	-(CH ₂) ₂ - 1-(2-Cl-Ph)-Pip-4-
226	4-(Fu-3-CH ₂)	-CO-	-(CH ₂) ₂ - 1-(2-F-Ph)-Pip-4-
227	4-(Fu-3-CH ₂)	-CO-	-(CH ₂) ₂ - 1-(2-Me ₂ N-Bz)-Pip-4-
228	4-(Thi-2-)	-CO-	-CH=CH- 1-Bz-Pip-4-
229	4-(Thi-2-)	-CHOH-	-CH=CH- 1-Bz-Pip-4-
230	4-(Thi-2-)	-CO-	-(CH ₂) ₂ - 1-Bz-Pip-4-
231	4-(Thi-2-)	-CHOH-	-(CH ₂) ₂ - 1-Bz-Pip-4-
232	4-(Thi-3-)	-CO-	-CH=CH- 1-Bz-Pip-4-
233	4-(Thi-3-)	-CHOH-	-CH=CH- 1-Bz-Pip-4-
234	4-(Thi-3-)	-CO-	-(CH ₂) ₂ - 1-Bz-Pip-4-
235	4-(Thi-3-)	-CHOH-	-(CH ₂) ₂ - 1-Bz-Pip-4-
236	4-(4-Me-Ph)	-CO-	-CH=CH- 1-Bz-Pip-4-
237	4-Ph	-CHOH-	-CH=CH- 1-Bz-Pip-4-
238	4-(4-Me-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ - 1-Bz-Pip-4-
239	4-Ph	-CHOH-	-(CH ₂) ₂ - 1-Bz-Pip-4-
240	4-(4-Me-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₃ - 1-Bz-Pip-4-
241	4-Ph	-CHOH-	-(CH ₂) ₃ - 1-Bz-Pip-4-
242	4-(3-F-Ph)	-CO-	-CH=CH- 1-Bz-Pip-4-
243	4-Ph	-CHOAc-	-CH=CH- 1-Bz-Pip-4-
244	4-(3-F-Ph)	-CO-	-(CH ₂) ₂ - 1-Bz-Pip-4-
245	4-Ph	-CHOAc-	-(CH ₂) ₂ - 1-Bz-Pip-4-
246	4-Ph	-CO-	-(CH ₂) ₃ - 1-Bz-Pip-4-
247	4-Ph	-CHOAc-	-(CH ₂) ₃ - 1-Bz-Pip-4-
248	4-Ph	-CO-	-CH=CH- 1-Ph(CH ₂) ₃ -Pip-4-
249	4-Ph	-CHOH-	-(CH ₂) ₂ - 1-Ph(CH ₂) ₃ -Pip-4-
250	4-Ph	-CO-	-CH=CH- 1-Ph(CH ₂) ₄ -Pip-4-
251	4-Ph	-CHOAc-	-(CH ₂) ₂ - 1-Ph(CH ₂) ₄ -Pip-4-
252	4-(Im-2-CH ₂)	-CO-	-CH=CH- 1-Bz-Pip-4-
253	4-(Im-2-CH ₂)	-CO-	-(CH ₂) ₂ - 1-Bz-Pip-4-
254	4-(Im-2-CH ₂)	-CHOH-	-(CH ₂) ₂ - 1-Bz-Pip-4-
255	4-(4,5-2HIm-2-CH ₂)	-CO-	-CH=CH- 1-Bz-Pip-4-
256	4-(4,5-2HIm-2-CH ₂)	-CO-	-(CH ₂) ₂ - 1-Bz-Pip-4-
257	4-(4,5-2HIm-2-CH ₂)	-CHOH-	-(CH ₂) ₂ - 1-Bz-Pip-4-
258	4-(4,5-2HIm-2-NH ₂ CH ₂)	-CO-	-CH=CH- 1-Bz-Pip-4-
259	4-(4,5-2HIm-2-NH ₂ CH ₂)	-CO-	-(CH ₂) ₂ - 1-Bz-Pip-4-
260	4-(4,5-2HIm-2-NH ₂ CH ₂)	-CHOH-	-(CH ₂) ₂ - 1-Bz-Pip-4-
261	4-(N-Prig-CH ₂ NH ₂ CH ₂)	-CO-	-(CH ₂) ₂ - 1-Bz-Pip-4-

【0054】

【表2】

No.	R ¹ + R ^{1'}	- U-	- V-	- W-
262	3,4-イソキノリン	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-Bz-Pip-4-
263	3,4-イソキノリン	-CO-	-CH=CH-	1-Bz-Pip-4-
264	3,4-イソキノリン	-CO-	-(CH ₂) ₂ -	1-Bz-Pip-4-

上記表2において、3,4-エチレンオキシとは、ベンゼン環の3,4-位に結合する $-\text{CH}_2-\text{CH}_2-\text{O}-$ 基の酸素原子が4位において結合する場合を、そして3,4-オキシエチレンとは、酸素原子が3位において結合する場合を、それぞれ表す。

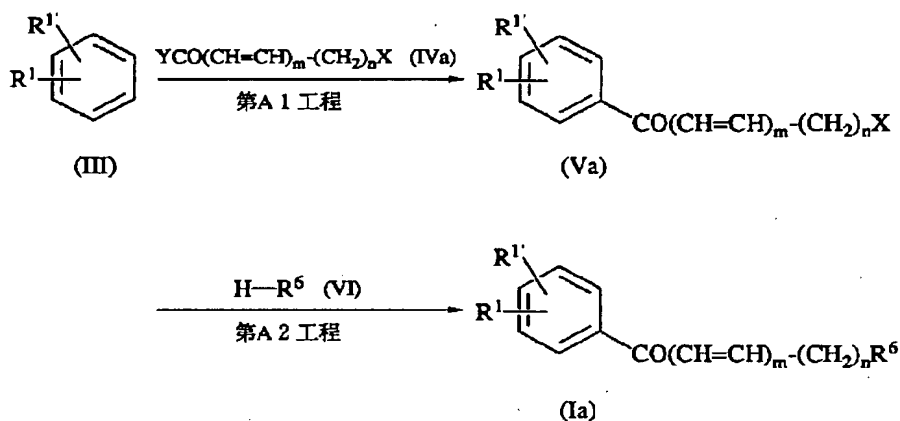
【0055】上記の表において、好適な化合物の番号は、1、2、6、12、13、14、15、20、21、22、23、28、29、32、33、34、35、50、51、56、57、67、68、71、76、77、84、86、87、97、98、107、108、113、114、118、119、122、12*

*8、129、130、131、139、140、147、158、163、164、165、166、172、176、177、180、186、187、189、197、198、204、207、208、218、219、222、228、230、232、234、239、240、242、245、247、261および262である。

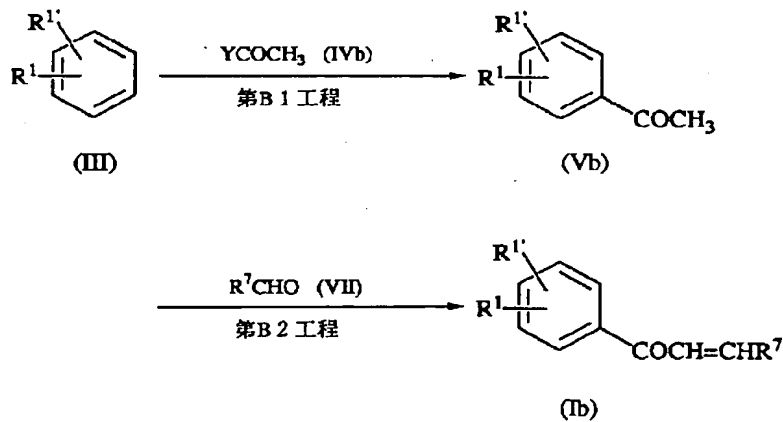
【0056】本発明の一般式(I)化合物は、以下に記載する方法によって製造することができる。

【0057】

【化9】



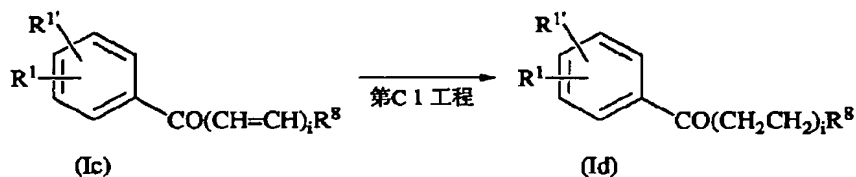
【製造法B】



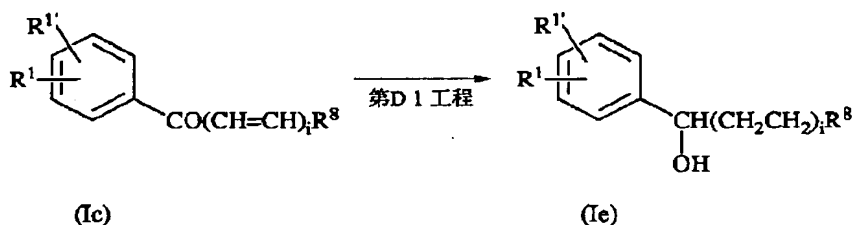
【0058】

【化10】

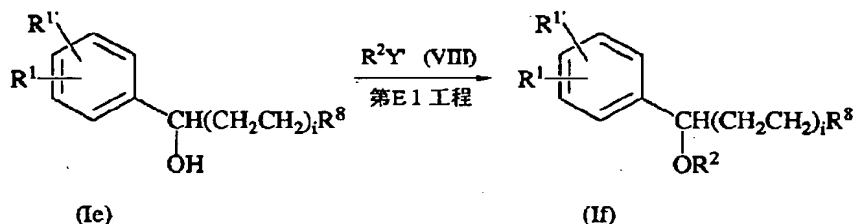
31
[製造法C]



[製造法D]



[製造法E]



【0059】上記式中、 R^1 、 $R^{1'}$ 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 m 及び n は、化合物(I)の記述と同意義を有し、(Ia)、(Ib)、(Ic)、(Id)、(Ie)及び(If)は(I)と同意義を有し、(I)のバリエーションであり、 R^6 は一般式(I)中の、Wが定義する基のうち、環内窒素原子上にVと結合点を有する含窒素複素環基又は基： $-NR^4$ R^5 基を示し、 R^7 はWと同意義を有し、 R^8 は、 R^7 又は式： $-(CH_2)_i$ 。 $-R^6$ で表わされる基を示し、 i は1乃至2を示す。

【0060】X、Y及びY'は通常、求核残基として脱離する脱離基を示し、Xは、ハロゲン原子；低級アルキルスルフォニルオキシ基；ハロゲン低級アルキルスルフォニルオキシ基；アリールスルフォニルオキシ基を示し、Yは、ハロゲン原子を示し、Y'は低級アルカノイルオキシ基；ハロゲン原子を示す。

【0061】上記において、X、Y及びY'の定義におけるハロゲン原子はフッ素、塩素、臭素又は沃素原子で

あり、好適には、塩素原子である。

【0062】上記において、Xの定義における低級アルキルスルフォニルオキシ基はメチルスルフォニルオキシ、エチルスルフォニルオキシ、プロピルスルフォニルオキシのような $C_1 - C_3$ アルキルスルフォニル基であり、好適には、メチルスルフォニルオキシ基である。

【0063】上記において、Xの定義におけるハロゲン低級アルキルスルフォニルオキシ基はトリフルオロメチルスルフォニルオキシ、ペンタフルオロエチルスルフォニルオキシのようなハロゲンアルキルスルフォニル基であり、好適には、トリフルオロメチルスルフォニルオキシ基である。

【0064】上記において、Xの定義におけるアリールスルフォニルオキシ基は、ベンゼンスルフォニルオキシ、p-トルエンスルフォニルオキシ、ナフタレンスルフォニルオキシのような $C_6 - C_{10}$ アリールスルフォニルオキシ基であり、好適には、p-トルエンスルフォニルオ

キシ基である。

【0065】上記において、Y' の定義における低級アルカノイルオキシ基は、アセトキシ、プロピオニルオキシ、ブチルオキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシのようなC₂-C₆アルカノイルオキシ基であり、好適には、アセチル基である。

【0066】【製造法A】製造法Aは一般式(Ia)を有する化合物の製造法に関するものである。化合物(Ia)は一般式(I)において、R¹、U及びVは化合物(I)の記述と同意義の基を有し、Uは-CO-基を有し、Vにおいて、mは0乃至2を示し、nは0乃至7を示し、WはR⁶基を有する化合物である。

【0067】(工程1)：本工程の発明化合物(Va)は、一般式(III)で表わされるベンゼン誘導体式と一般式(IVa)で表わされる化合物とを、不活性溶媒(例えば、塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランのようなエーテル類又はベンゼンやトルエンのような芳香族炭化水素類)中、ルイス酸(例えば、塩化第二鉄、塩化アルミニウム、塩化第一スズ、塩化第二スズ、塩化チタニウム、ボロントリフルオリドのような金属塩化物)の存在下に、通常、-30℃乃至50℃(好適には、-10℃乃至30℃)で反応を行うことにより製造することができる。

【0068】反応時間は、主に、反応温度、原料化合物又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常1時間乃至3時間(好適には、1時間乃至2時間)である。

【0069】反応終了後、本発明化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物に水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、溶剤を留去することによって得られる。得られた目的化合物(Va)は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0070】(工程2)：第A1工程で得られた一般式(Va)で表わされる化合物を、不活性溶媒(例えば、塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素類；テトラヒドロフランのようなエーテル類又はベンゼンやトルエンのような芳香族炭化水素類)中、塩基(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンのような有機塩基；ナトリウムメトキシドのような金属アルコラート類；炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩を用いて実施される。)の存在下に、沃化カリウム等を存在させ、一般式(VI)で示される誘導体と-10℃乃至150℃(好適には、0℃乃至80℃)で反応を行い目的化合物(Ia)を製造することができる。

【0071】反応時間は、主に、反応温度、原料化合物又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常1時間乃至30(好適には、2時間乃至10時間)時間である。反応終了後、本発明化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物に水と混和し

ない有機溶媒を加え、水洗後、溶剤を留去することによって得られる。

【0072】得られた目的化合物(Ia)は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0073】【製造法B】製造法Bは一般式(Ib)を有する化合物の製造法に関するものである。

【0074】化合物(Ib)は一般式(I)において、R¹は(I)の記述と同意義を有し、Uは-CO-基を有し、Vはmが1、nが0を示し、R'はWと同意義を有する化合物である。

【0075】(工程1)：化合物(III)を一般式(IVb)で表わされる化合物と第A1工程と同条件で反応、処理させることにより達成される。

【0076】(工程2)：化合物(IVb)を一般式(VI)で表わされる化合物と反応させることにより達成される。この反応はアルドール縮合と呼ばれる一般法である。本反応は、化合物(IVb)と塩基(例えば、ピリジン、トリエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジンのような有機塩基、メチルリチウム、ブチルリチウムのようなアルキル金属化合物、又は前述のアルキル金属化合物とジイソプロピルアミン等を組み合わせたりチウムジイソプロピルアミドのようなアミンの金属塩化合物)を反応させてアニオンを生成させ、化合物(VI)のようなアルデヒド類と縮合させて目的化合物を合成することが出来る。

【0077】この反応に用いる溶媒としては、例えば不活性溶媒(例えば、塩化メチレンのようなハロゲン化炭化水素類、エーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類又はトルエンのような芳香族炭化水素類)を持ちいることが出来る。反応温度としては-78℃乃至150℃(好適には、-78℃乃至30℃)で、反応を行い合成できる。

【0078】反応時間は、主に、反応温度、原料化合物又は使用される溶媒の種類によって異なるが、通常30分乃至30時間(好適には、1時間乃至10時間)である。反応終了後、本発明化合物は常法に従って、反応混合物から採取される。例えば、反応混合物に水と混和しない有機溶媒を加え、水洗後、溶剤を留去することによって得られる。

【0079】得られた目的化合物は必要ならば、常法、例えば再結晶、再沈殿又はクロマトグラフィー等によって更に精製できる。

【0080】【製造法C】製造法Cは化合物(Ic)より(Id)を製造する方法である。化合物(Ic)は化合物(Ia)及び化合物(Ib)をまとめた化合物であり、R¹は(I)の記述と同意義を有し、iは1乃至2を示し、R⁶は、R'又は式：-(CH₂)_n-R⁶で表わされる基を示す化合物である。化合物(Id)のR¹、i又はR⁶は化合物(Ic)の記述と同意義を有す

る。

(工程1) : 製造法A又は製造法Bで得られた一般式(Ic)で表わされる化合物を還元することにより達成される。還元条件としては、パラジウム、ロジウム、白金等の金属、金属塩化物、金属酸化物又は炭素等に混合した触媒を用いて、メタノール、エタノールのようなアルコール類; テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒を用いて還元することが出来る。又、水素の圧力は常圧から150 Kg/cm²まで使用することができる。反応温度及び反応時間は出発物質及び用いる触媒の種類等によって異なるが、通常は0℃乃至50℃で、10分乃至18時間である。

【0081】この反応は接触還元だけではなく、ナトリウムボロンハイドライド、リチウムボロンハイドライド等の還元剤を用いても還元することができる。

【0082】反応に用いる溶媒としては、メタノール、エタノールのようなアルコール類; テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒を用いて還元することが出来る。反応温度及び反応時間は出発物質及び用いる触媒の種類等によって異なるが、通常は-10℃乃至50℃(好適には、0℃乃至10℃)で、10分乃至18時間(好適には、30分乃至10時間)である。

【0083】[製造法D] 製造法Dは化合物(Ic)より化合物(Ie)を製造する方法である。化合物(Ie)は、そのR¹、i及びR⁸が化合物(Ic)の記述と同意義を有する化合物である。

【0084】(工程1) : 一般式(Ic)で表わされる化合物を還元することにより達成される。還元条件としては、ナトリウムボロンハイドライド、リチウムボロンハイドライド、リチウムアルミニウムハイドライド、ジイソブチルアルミニウムハイドライド、アルミニウムイソプロポキシド等の還元剤を用いても還元することができる。使用される溶媒としては、メタノール、エタノールのようなアルコール類; テトラヒドロフラン、ジオキサンのようなエーテル類又はこれらの有機溶媒と水との混合溶媒を用いて還元することが出来る。反応温度及び反応時間は出発物質及び用いる触媒の種類等によって異なるが、通常は-10℃乃至50℃(好適には、0℃乃至10℃)で、10分乃至18時間(好適には、30分乃至10時間)である。

【0085】[製造法E] 製造法Eは化合物(Ie)より化合物(Ii)を製造する方法である。化合物(Ie)及び化合物(Ii)はそれらのR¹、i及びR⁸が化合物(Ic)の記述と同意義を有し、R²は(I)の記述と同意義を有する化合物である。

【0086】(工程1) : 製造法Dで得られた化合物(Ie)に塩基存在下に、一般式(VIII)を有する保護化剤と処理することにより達成される。

【0087】反応に用いる溶媒としては、例えば、塩化メチレン、クロロホルムのようなハロゲン化炭化水素類、エーテル、イソプロピルエーテル、テトラヒドロフランのようなエーテル類又はトルエンのような芳香族炭化水素類; アセトニトリルのようなニトリル類; 水; 上記溶媒と水との混合溶媒を用いることが出来る。

【0088】使用される一般式R²Y' (VIII)で表わされる保護化剤はメチルクロリド、メチルヨウダイド、エチルヨウダイド、プロピルヨウダイドのようなアルキルハライド; ベンジルクロリド、ベンジルプロミド、ベンジルヨウダイドのようなアラルキルハライド; メタンスルホニルクロリド、エタンスルホニルクロリドのようなアルキルスルホニルクロリド; ベンゼンスルホニルクロリド、パラトルエンスルホニルクロリドのような芳香族スルホニルハライド; トリメチルシリルクロリド、トリメチルシリルヨウダイド、ジメチルter-ブチルシリルクロリドのようなトリアルキルシリルハライド; アセチルクロリド、プロピオニルクロリドのような脂肪族アシルハライド; ベンゾイルクロリド、トルオイルクロリドのような芳香族ハライドであり、また、無水酢酸、トリフルオロ無水酢酸、無水プロピオン酸のようなアルカン酸酸無水物; 無水安息香酸のような芳香族酸無水物である。好適には、アセチルクロリドである。

【0089】使用される塩基としては、例えば、炭酸ナトリウム、炭酸カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩; 炭酸水素ナトリウム、炭酸水素カリウムのようなアルカリ金属炭酸塩; 水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化リチウムのようなアルカリ金属水酸化物; トリエチルアミン、エチルジイソプロピルアミン、のような三級低級アルキルアミン類; ピリジン、4-ジメチルアミノピリジンのようなピリジン類; 1, 8-ジアザビシクロ[5, 4, 0]ウンデカン-7-エン(DBU)、1, 4-ジアザビシクロ[2, 2, 2]オクタン(DABCO)のような三級脂環式アミンであり得、好適には、ピリジン類である。

【0090】反応温度及び反応時間は出発物質及び用いる触媒の種類等によって異なるが、通常は0℃乃至50℃で、10分乃至15時間である。

【0091】

【発明の効果】本発明の前記一般式(I)を有する化合物及びその塩は優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害活性を示し、新規なアルツハイマー型老人性痴呆症改善治療剤として極めて有用であることが明らかになった。

【0092】(測定法)

動物: ddY系雄性マウス(5-7週齢、日本エスエルシー社)を使用した。アセチルコリンエステラーゼ及びブチリルコリンエステラーゼ阻害活性測定マウスの脳を5倍量の100mMリン酸バッファー(pH8.0)でホモジェナイズし酵素標品とした。ホモジェネート10μlを上記のバッファー3mlと共にキュベットにい

37

れ、試験化合物を10 μ lを加えて室温で30分間インキュベートした。その後、アセチルコリンエステラーゼ阻害活性測定の場合は基質として30mMアセチルチオコリン（シグマ社製）を、ブチリルコリンエステラーゼ阻害活性測定の場合は基質として30mMブチリルチオコリン（シグマ社製）を50 μ lを入れ、更に、10mMジチオビスニトロ安息香酸（シグマ社製）50 μ lを加えて反応を開始した。412 μ mの吸光度変化を2-*

アセチルコリンエステラーゼ阻害活性（IC₅₀値）

実施例 化合物番号	IC ₅₀ 値（nM）
1	13
13	43
14	40
18	66
21	23
23	15
24	10
25	12
27	3
タクリン	153

本発明の新規で、上述した好適な化合物は、優れたアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を有し、且つ、ブチリルコリンエステラーゼ阻害作用は弱く、毒性も少ないので、痴呆症、脳虚血障害及び各種神経損傷の治療剤として有用である。本発明の化合物の投与形態としては、例えば、錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤若しくはシロップ剤等による経口投与又は注射剤若しくは坐剤等による非経口投与を挙げることができる。

【0095】これらの製剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、安定剤、矯味矯臭剤等の添加剤を用いて周知の方法で製造される。

【0096】その使用量は症状、年齢等により異なるが、1日1-1000mg/Kg体重を通常成人に対して、1日1回又は数回に分けて投与することができる。

【0097】以下に、実施例及び製剤例により、本発明を、具体的に詳述するが、本発明は、これらに限定されるものではない。

【0098】

【実施例及び製剤例】以下に、実施例及び製剤例により、本発明を、具体的に詳述するが、本発明は、これらに限定されるものではない。化合物のR_f値はメルク社のシリカゲル薄層クロマトグラフィーでの値を示した。

【0099】実施例1 4-[3-(N-ベンジルピペリジル-4-イル)プロペノイル]ピフェニル

(a) N-ベンジル-4-メトキシメチレンピペリジン 50

38

*3分間測定しエルマンの方法にしたがって阻害活性を測定した。試験化合物は100%ジメチルスルホキシドに溶解し使用した。

【0093】本発明の実施例化合物の50%アセチルコリンエステラーゼ阻害活性を以下に示す。

【0094】

【表2】

メトキシメチレントリフェニルホスホニウムクロライド26gに無水エーテル200mlを加え、氷冷下で撹拌しながら70mlの15%のn-ブチリリチウムを加える。更に30分撹拌後、-10℃に冷却して14gのN-ベンジル-4-ピペリドンの無水エーテル溶液を加えた。0℃で2時間撹拌した後、濾液を1N塩酸で抽出した。この塩酸溶液に炭酸カリウムを加えてアルカリ性としてエーテルで抽出した。酢酸エチル層を無水硫酸ナトリウムを用いて乾燥した後、減圧下で溶媒を溜去し、酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると油状の目的化合物6.1gが得られた。

【0100】

(c) N-ベンジル-4-ピペリジルカルボアルデヒド 上記の反応で得られた化合物を40mlのメタノールに溶かし、1N塩酸40mlを加えて3時間還流した後、溶媒を減圧下で溜去する。残渣にエーテルと飽和炭酸カリウム水溶液を加えて酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を炭酸カリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で溜去し、酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると油状の目的化合物3.1gが得られた。

【0101】(d) 1gのジイソプロピルアミンに無水テトラヒドロフラン10mlを加え、-10℃で撹拌しながら7mlの15%のn-ブチリリチウムを加えた。更に氷冷下で10分撹拌した後、-78℃で4-アセチ

39

ルピフェニル 1.9 g を無水テトラヒドロフラン 10 ml に溶かして加えた。30分攪拌後、-30℃で1-ベンジル-4-ピペリジルカルボアルデヒド 2.7 g を無水テトラヒドロフラン 20 ml に溶かして加えた。0℃で3時間攪拌して、更に室温で2時間攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液を加えて、有機層を分離した。水層を酢酸エチルで抽出してテトラヒドロフラン層と合わせ、飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で溜去し、酢酸エチルとn-ヘキサン
10 の混合溶媒を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると融点 160-162℃の目的化合物 3.1 g が得られた。

【0102】実施例2 4-[3-(N-ベンジルピペリジル-4-イル)プロピオニル]ビフェニル

実施例1で得た化合物 1 g を、メタノール 30 ml に溶かし 10%パラジウム炭素を 0.1 g 加えて室温常圧で接触還元した。触媒を濾取し溶媒を減圧下で溜去し、酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると融点 131-132℃の目的化合物 0.9 g が得られた。

【0103】実施例3 4-[3-(N-(3-フルオロベンジル)ピペリジル-4-イル)プロペノイル]ビフェニル

N-(3-フルオロベンジル)-4-ピペリドンと4-アセチルビフェニルを用いて、参考例1と同様に反応させて目的化合物を得た。融点 115-116℃

実施例4 4-[3-(N-(3-フルオロベンジル)ピペリジル-4-イル)プロピオニル]ビフェニル

実施例3で得られた化合物を実施例2と同様に還元して融点 95-96℃の目的化合物を得た。

【0104】実施例5 4-[3-(N-(3-メトキシベンジル)ピペリジル-4-イル)プロペノイル]ビフェニル

N-(3-メトキシベンジル)-4-ピペリドンと4-アセチルビフェニルを用いて、参考例1と同様に反応させて目的化合物を得た。融点 112-115℃

実施例6 4-[3-(N-(3-メトキシベンジル)ピペリジル-4-イル)プロピオニル]ビフェニル

実施例5で得られた化合物を実施例2と同様に還元して融点 93-94℃の目的化合物を得た。

【0105】実施例7 4-[3-(N-フェニルエチルピペリジル-4-イル)プロペノイル]ビフェニル

N-フェニルエチル-4-ピペリドンと4-アセチルビフェニルを用いて、参考例1と同様に反応させて目的化合物を得た。融点 125-127℃

実施例8 4-[3-(N-フェニルエチルピペリジル-4-イル)プロピオニル]ビフェニル

実施例7で得られた化合物を実施例2と同様に還元して融点 99-100℃の目的化合物を得た。

【0106】実施例9 4-[3-(N-フェニルプロ

40

ピルピペリジル-4-イル)プロペノイル]ビフェニル
N-フェニルプロピル-4-ピペリドンと4-アセチル
10 ビフェニルを用いて、参考例1と同様に反応させて目的化合物を得た。融点 110-111℃

実施例10 4-[3-(N-フェニルプロピルピペリジル-4-イル)プロピオニル]ビフェニル

実施例9で得られた化合物を実施例2と同様に還元して融点 78-79℃の目的化合物を得た。

【0107】実施例11 4-[3-(N-メチルピペリジル-4-イル)プロペノイル]ビフェニル

N-メチル-4-ピペリドンと4-アセチルビフェニルを用いて、参考例1と同様に反応させて目的化合物を得た。融点 205℃(分解)。

【0108】実施例12 4-[3-(N-メチルピペリジル-4-イル)プロピオニル]ビフェニル

実施例11で得られた化合物を実施例2と同様に還元して融点 186℃(分解)の目的化合物を得た。

【0109】実施例13 4-サイクロヘキシル-[3-(N-ベンジルピペリジル-4-イル)プロペノイル]ベンゼン

4-サイクロヘキシルアセトフェノンを参考例1と同様に反応させて目的化合物を得た。融点 135-136℃

実施例14 4-サイクロヘキシル-[3-(N-ベンジルピペリジル-4-イル)プロピオニル]ベンゼン

実施例13で得られた化合物を実施例2と同様に還元して融点 149-150℃の目的化合物を得た。

【0110】実施例15 4-t-ブチル-[3-(N-ベンジルピペリジル-4-イル)プロペノイル]ベンゼン

4-t-ブチルアセトフェノンを参考例1と同様に反応させて目的化合物を得た。融点 116-117℃

実施例16 4-t-ブチル-[3-(N-ベンジルピペリジル-4-イル)プロピオニル]ベンゼン

実施例15で得られた化合物を実施例2と同様に還元して融点 50-51℃の目的化合物を得た。

【0111】実施例17 4-フェノキシ-[3-(N-ベンジルピペリジル-4-イル)プロペノイル]ベンゼン

4-フェノキシアセトフェノンを参考例1と同様に反応させて目的化合物を得た。融点 115-116℃

実施例18 4-フェノキシ-[3-(N-ベンジルピペリジル-4-イル)プロピオニル]ベンゼン

実施例17で得られた化合物を実施例2と同様に還元して融点 64-65℃の目的化合物を得た。

【0112】実施例19 4-[2-(N-ベンジルピペリジル-4-イル)-1-ヒドロキシプロピル]ビフェニル

実施例2で得られた化合物 1 g を 10 ml のメタノールに溶かし、室温で攪拌しながら 0.3 g のナトリウムボ

41

ロンハイドライドを加える。更に3時間攪拌後、水3mlを加え、減圧下メタノールを留去し酢酸エチルで抽出する。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下で留去し、酢酸エチルとメタノールの混合溶媒を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると油状の目的化合物0.71gが得られた。(Rf=0.21, 塩化メチレン:メタノール=9:1)

実施例20

4-(4,5-ジヒドロイミダゾリル-3-メチル)-[3-(N-ベンジルピペリジル-4-イル)プロパノイル]ベンゼン

4-(4,5-ジヒドロイミダゾリル-3-メチル)アセトフェノンを参考例1と同様に反応させて目的化合物を得た。融点:160-163℃(分解)

実施例21

4-(4,5-ジヒドロイミダゾリル-3-メチル)-[3-(N-ベンジルピペリジル-4-イル)プロピオニル]ベンゼン

実施例20で得られた化合物を実施例2と同様に還元して目的化合物を得た。

融点:84-86℃

実施例22

4-(4,5-ジヒドロイミダゾリル-3-アミノメチル)-[3-(N-ベンジルピペリジル-4-イル)プロパノイル]ベンゼン

4-(4,5-ジヒドロイミダゾリル-3-メチル)アセトフェノンを参考例1と同様に反応させて目的化合物を得た。融点:151-153℃

実施例23

4-(4,5-ジヒドロイミダゾリル-3-アミノメチル)-[3-(N-ベンジルピペリジル-4-イル)プロピオニル]ベンゼン

実施例22で得られた化合物を実施例2と同様に還元して目的化合物を得た。

【0113】実施例24

4-(N-プロパルギル-メチルアミノメチル)-[3-(N-ベンジルピペリジル-4-イル)プロパノイル]ベンゼン

(a) 4-(N-ベンジルオキシカルボニル-メチルアミノメチル)アセトフェノン

1gの4-メチルアミノメチルアセトフェノンと0.7gのトリエチルアミンを20mlのテトラヒドロフランに溶かし、-10℃で攪拌しながら1.5mlのベンジルオキシカルボニルクロライドを加えた。更に、0℃で30分攪拌し氷水を加え、食塩を加えてエーテルで抽出し、エーテル層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、酢酸エチルとn-ヘキサンの混合溶媒を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると油状の目的化合物1.1gが得られた。

42

【0114】(b) 4-(N-ベンジルオキシカルボニル-メチルアミノメチル)-[3-(N-ベンジルピペリジル-4-イル)プロパノイル]ベンゼン

(a)で得られた化合物を実施例1(d)と同様に反応させて目的化合物を得た。

【0115】(c) 4-(N-メチルアミノメチル)-[3-(N-ベンジルピペリジル-4-イル)プロパノイル]ベンゼン

(b)で得られた化合物を実施例2と同様に還元して目的化合物を得た。

【0116】(d) (c)で得られた化合物0.35gと0.4gのジイソプロピルエチルアミンを5mlのテトラヒドロフランに溶かし、-10℃で攪拌しながら0.37gのプロパルギルプロマイドを加えた。更に、0℃で30分攪拌し氷水を加え、食塩を加えて塩化メチレンで抽出し、塩化メチレン層を飽和食塩水で洗い、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下で留去し、塩化メチレンとメタノールの混合溶媒を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製すると油状の目的化合物0.25gが得られた。

【0117】実施例25

4-(N-プロパルギル-メチルアミノメチル)-[3-(N-ベンジルピペリジル-4-イル)プロパノイル]ベンゼン 塩酸塩

実施例24で得られた化合物0.20gを5mlの塩化メチレンに溶かし、氷冷下で1Nの塩酸の酢酸エチル溶液0.5mlを加えた。減圧下で溶媒を留去しメタノールとエーテルの混合溶媒から再結晶すると0.11gの目的化合物が得られた。(融点219-220℃)

実施例26

5-[3-(N-ベンジルピペリジル-4-イル)プロパノイル]-1,2-ジハイドロベンゾフラン

5-アセチル-1,2-ジハイドロベンゾフランを用いて、実施例1と同様に反応させて目的化合物を得た。

【0118】実施例27

5-[3-(N-ベンジルピペリジル-4-イル)プロパノイル]-1,2-ジハイドロベンゾフラン

実施例26で得られた化合物を実施例2と同様に還元して融点105-106℃の目的化合物を得た。

40 【0119】融点:92-94℃

製造例(カプセル剤)1

実施例1の化合物	25 mg
乳糖	154 mg
トウモロコシ澱粉	100 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
計	280 mg

上記の処方粉末を混合し、60メッシュのふるいを通した後、この粉末280mgを3号ゼラチンカプセルに入れてカプセル剤とした。

50

(23)

特開平6-263733

フロントページの続き

(51)Int. Cl. ⁵

/(C 0 7 D 401/06

211:00

233:00)

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所